

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-504425

(P2002-504425A)

(43)公表日 平成14年2月12日(2002.2.12)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
B 0 1 J 19/00		B 0 1 J 19/00	N 4 C 0 7 6
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	H 4 C 0 8 3
			G 4 C 0 8 6
			C 4 C 2 0 6
			L 4 G 0 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-533215(P2000-533215)
(86)(22)出願日 平成11年2月19日(1999.2.19)
(85)翻訳文提出日 平成12年8月25日(2000.8.25)
(86)国際出願番号 PCT/FR99/00385
(87)国際公開番号 WO99/43426
(87)国際公開日 平成11年9月2日(1999.9.2)
(31)優先権主張番号 98/02578
(32)優先日 平成10年2月27日(1998.2.27)
(33)優先権主張国 フランス (FR)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, KR, US

(71)出願人 ラボラトワール・セロビオロジック (ソシエテ・アノニム)
フランス国、54425・ピュルノワ (番地なし)
(72)発明者 グリゾーニ, フィリップ
フランス国、エフ-54760・ベ・シユル・セイユ、リュ・ブランシバル、29
(72)発明者 ポリー, マルク
フランス国、エフ-57170・シャトー・サラン、リュ・ジヨフル、10
(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミクロ粒子又はナノ粒子製造用マトリックス、前記粒子の製造方法及び得られる粒子

(57)【要約】

本発明はミクロ粒子又はナノ粒子の製造用マトリックス、前記粒子の製造方法及び得られる粒子に関する。特に、不混和性気体又は液体媒体に熱分散することによりミクロ粒子又はナノ粒子を形成するためのマトリックスとして、周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分を少なくとも1種の疎水性及び/又は親油性液体成分に溶解熱混合することにより構成され、25℃～85℃の融点をもつことを特徴とする前記マトリックスに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不混和性気体又は液体媒体に熱分散することによりマイクロ粒子又はナノ粒子を形成するためのマトリックスであって、周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分を少なくとも1種の疎水性及び／又は親油性液体成分に溶解熱混合することにより構成され、25℃～85℃の融点をもつことを特徴とする前記マトリックス。

【請求項2】 得られるマトリックスの融点が50℃～75℃となるように、固体成分又は固体成分混合物と、場合により液体成分又は液体成分混合物と、場合によりそれらの割合を選択することを特徴とする請求項1に記載のマトリックス。

【請求項3】 疎水性固体成分又は疎水性固体成分混合物がマトリックスの10～90重量%、好ましくは30～60重量%を構成し、好ましくは25℃～150℃の融点をもつ型の化粧品組成物で使用される固体脂肪成分、ロウ及び疎水性ポリマーから構成される群から選択されることを特徴とする請求項1又は2に記載のマトリックス。

【請求項4】 疎水性液体成分又は疎水性液体成分混合物がマトリックスの10～90重量%、好ましくは40～70重量%を構成し、マトリックスの組成に含まれる疎水性固体成分の特に高温の溶媒、特に化粧品組成物で使用される液体油から選択されることを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載のマトリックス。

【請求項5】 親油性液体成分又は親油性液体成分混合物を1種以上の親油性液体活性成分として10～90重量%、好ましくは40～70重量%含有することを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載のマトリックス。

【請求項6】 1種以上の特に親油性、疎水性又は親水性の活性物質を封入及び／又は送達するために特に用いるマイクロ粒子又はナノ粒子の製造方法であって、少なくとも周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分を得られるマトリックスの融点よりも高い温度で少なくとも1種の疎水性及び／又は親油性液体成分に熱溶解することによりマトリックスを製造し、液体又はほぼ液体形態のこの熱マトリックスを不混和性気体又は液体媒体に分散し、分散後又は分散中に

得られたマトリックスを冷却し、マイクロ粒子又はナノ粒子形態に固化させることを特徴とする前記方法。

【請求項7】 得られるマトリックスの融点が25℃～85℃、好ましくは50℃～75℃であることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項8】 場合により液体又はほぼ液体状態のマトリックスに界面活性剤を添加し、場合により界面活性剤を含み且つ前記マトリックスとほぼ同一値の温度の不混和性液体媒体に分散した後、混合物を十分に冷却し、媒体に分散した疎水性マトリックスを固化させ、活性物質を封入することを特徴とする請求項6又は7に記載の方法。

【請求項9】 固体マイクロ粒子形態で分散した微小液滴が自然固化により得られるように、液体又はほぼ液体状態の熱マトリックスを冷気体又は液体媒体に分散することを特徴とする請求項6又は7に記載の方法。

【請求項10】 疎水性固体成分又は疎水性固体成分混合物がマトリックスの10～90重量%、好ましくは30～60重量%を構成し、好ましくは25℃～150℃の融点をもつ型の化粧品組成物で使用される固体脂肪成分、ロウ及び疎水性ポリマーから構成される群から選択されることを特徴とする請求項6から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】 疎水性液体成分又は疎水性液体成分混合物がマトリックスの10～90重量%、好ましくは40～70重量%を構成し、マトリックスの組成に含まれる疎水性固体成分の特に高温の溶媒、特に化粧品組成物に使用される液体油及び脂溶性液体活性成分から選択されることを特徴とする請求項6から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】 場合により封入又は送達すべき疎水性、親油性及び／又は親水性活性物質を、分散及び冷却前の液体状態のマトリックスに例えば分散又は溶解により添加することを特徴とする請求項6から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】 親油性活性成分を閉じ込める形成されたマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に、水相に存在する親水性活性物質を吸着させることを特徴とする請求項6から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】 マトリックスと分散媒体の種類と割合を選択すると共に前記分散媒体のpHを適当に調節することにより正又は負荷電マイクロ粒子又はナノ粒子を製造した後、逆電荷をもつか又はその構造中に局所逆電荷をもつ1種以上の活性成分により前記マイクロ粒子又はナノ粒子を錯化することを特徴とする請求項13に記載の方法。

【請求項15】 荷電親水性活性成分を逆電荷のマイクロ粒子又はナノ粒子にイオン錯化により吸着させることにより形成されたマイクロ粒子凝集物を分散媒体から分離した後、例えば凍結乾燥又は流動層乾燥により前記マイクロ粒子凝集物を乾燥することを特徴とする請求項14に記載の方法。

【請求項16】 懸濁状態のマイクロ粒子又はナノ粒子を脱水し、最終粉末生成物を得ることを特徴とする請求項6から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】 特に請求項6から16のいずれか一項に記載の製造方法により得られ、5nm～10nmの粒度をもつマイクロ粒子又はナノ粒子であって、請求項1から5のいずれか一項に記載の脂質マトリックスから形成されることを特徴とする前記マイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項18】 脂溶性又は脂質分散性活性成分、脂溶性着色剤、分散形態の親水性活性成分、例えばクレイ、クレイ誘導体、シリカ又は油性懸濁液を安定化することが可能な他の任意類似成分等の安定剤により懸濁状態に維持された顔料、光沢剤又はタルク等の有機及び無機添加剤から構成される群から選択される物質を含むことを特徴とする請求項17に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項19】 液体状態のマトリックスへの溶解又は分散によるそれらの形成時に前記マイクロ粒子又はナノ粒子に添加され、

－酢酸トコフェロール、リノール酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール

、パルミチン酸レチノール又はプロピオン酸ビタミンA型の脂溶性ビタミン、

－生物、生物学、植物又は合成起源のセラミド、

－ステロール、

－ α -ビサボロール、

－フィトステロール、

－レシチン、リン脂質、

—脂溶性着色料及び顔料

—例えばパラメトキシ桂皮酸ジエチルヘキシル等の太陽光線フィルター、

—精油及び香料

から構成される群から選択される1種以上の疎水性活性成分を送達することを特徴とする請求項17又は18に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項20】 ジヒドロキシアセトン、サリチル酸、酵素、タンパク質及びアミノ酸誘導体、水溶性太陽光線フィルター並びにビタミンC又はD誘導体から構成される群から選択される吸着形態の親水性活性成分を送達することを特徴とする請求項17から19のいずれか一項に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項21】 請求項17から20のいずれか一項に記載のマイクロ粒子及び／又はナノ粒子を活性成分又は活性成分キャリアーとして含むことを特徴とする皮膚及び／又は皮膚付属器ケア用化粧品及び／又は皮膚医薬組成物。

【請求項22】 ミクロ粒子及び／又はナノ粒子が組成物中に組成物の0.1～20重量%、好ましくは0.5～10重量%の割合で存在することを特徴とする請求項21に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は特に化粧品分野で特定性質をもつ物質、薬剤又は成分の封入及び送達分野に関し、マイクロ粒子及び／又はナノ粒子の製造用疎水性又は脂質マトリックス、前記粒子の製造方法及びこうして得られる粒子を目的とする。

【0002】

脂質をベースとする分散系はマイクロ粒子又はナノ粒子（リボソーム、ニオソーム）形態の活性成分を封入及び送達することを目的として化粧品産業で多年來研究されている。

【0003】

熱熔融（即ち「ホットメルト」）技術により固体脂質ナノ粒子及びマイクロ粒子を製造する方法は数種のものが記載され、実施されている。

【0004】

この技術によると、ロウ熔融液をロウ熔融液の温度にした水又は不混和性液体に攪拌下に分散する。その後、得られた分散液を冷却し、ロウ熔融液滴を固化させる。

【0005】

例えば、仏国特許出願公開第2737668号は水と親水性ポリマーを含む（ロウ熔融液の温度の）水相にロウ熔融液を界面活性剤の存在下に攪拌下に分散後に冷却して得られる融点25℃～60℃のロウ又はロウ混合物から構成される親油性物質をベースとするビーズの製造方法を記載している。

【0006】

PCT特許出願第WO93/05768号及びWO94/20072号は熔融状態のロウ又はロウ混合物の高温水性分散液を場合により界面活性剤の存在下に高圧ホモジナイズし、ナノ粒子を冷却して固化させる固体脂質ナノ粒子の獲得方法を記載している。

【0007】

しかし、上記マイクロ及びナノ粒子装置には液体親油性活性成分しか封入できないという大きな欠点がある。

【0008】

実際に、使用されるリポソーム及びニオソームはその脂質構造中にこのような成分を閉じ込める能力が弱い。更に、製造された固体脂質マイクロ粒子及びナノ粒子はその構造変化、従って安定性の変化の危険なしに多量の液体活性成分を加えることができない。

【0009】

本発明の目的は特に上記欠点を解消し、特に液体活性成分濃度の高いマイクロ粒子及び／又はナノ粒子を製造するための技術的解決手段を提供することである。

【0010】

このために、本発明は不混和性気体又は液体媒体に熱分散することによりマイクロ粒子又はナノ粒子を形成するためのマトリックスとして、周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分を少なくとも1種の疎水性及び／又は親油性液体成分に溶解熱混合することにより構成され、25℃～85℃の融点をもつことを特徴とする前記マトリックスに関する。

【0011】

本発明の第1の特徴によると、得られるマトリックスの融点が50℃～75℃となるように、固体成分又は固体成分混合物と、場合により液体成分又は液体成分混合物と、場合によりそれらの割合を選択する。

【0012】

このマトリックスはそのまま使用してもよいが、1種以上の疎水性、親水性又は親油性活性成分を添加することが好ましい。

【0013】

疎水性固体成分又は疎水性固体成分混合物はマトリックスの10～90重量%、好ましくは30～60重量%を構成し、好ましくは25℃～150℃の融点をもつ型の化粧品組成物で使用される固体脂肪成分、ロウ及び疎水性ポリマーから構成される群から選択される。

【0014】

従って、疎水性固体成分又は疎水性固体成分混合物は特に例えば以下の物質又は化合物から選択することができる。

- 長鎖脂肪酸モノ、ジ及びトリグリセリド（例えば商品名Dynasan、Softisan、Witepsol又はNovataで市販されている商品）、
- 一般に親油性固体活性成分、
- ポリオールエステル（例えばステアリン酸グリコール）、
- 硬化植物油（例えば硬化ヒマシ油、硬化ホホバ油又は硬化ヤシ油）、
- 脂肪酸（例えばステアリン）とそのエステル（例えばパルミチン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル）、
- 脂肪アルコール（例えばセチルアルコール又はベヘニルアルコール）、
- 天然ロウ（例えばミツロウ、カルナウバロウ、カンデリラロウ、シアバター又はイリペバター）、
- 合成ロウ（例えば商品名「Abil Wax」で市販されているシリコーンロウ）又はケトン類（例えばパルミトン及びステアロン）、
- 脂肪アルコール又はラノリンエステル又は他の固体ラノリン誘導体、
- 疎水性合成ポリマー（例えばポリエチレン又はポリプロピレン）、
- ステロール（例えばダイズステロール及びコレステロール）、
- 石油から誘導されるロウ（例えばパラフィン、オゾケライト及び微結晶ロウ）、
- 天然起源のゴム及び樹脂（例えばロジン、レーキゴム又はサンダラックゴム）。

【0015】

疎水性液体成分又は疎水性液体成分混合物はマトリックスの10～90重量%、好ましくは40～70重量%を構成し、マトリックスの組成に含まれる疎水性固体成分の特に高温の溶媒、特に化粧品組成物で使用される液体油及び液体脂溶性活性成分から選択される。

【0016】

例えば、疎水性液体成分又は疎水性液体成分混合物は特に例えば以下の物質又は化合物から選択することができる。

- 植物油（例えばホホバ油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、扁桃油、ゴマ油又はヒマワリ油）、

ーグリセリド、より特定的には短鎖又は不飽和脂肪酸のトリグリセリド（例えばオレイン酸グリセロール又はMiglyol 812）、
ー液体ポリオールエステル（例えばMiglyol 840）、
ー液体脂肪酸エステル（例えばミリスチン酸イソプロピル）、
ー分枝及び不飽和液体脂肪酸（例えばイソステアリン酸及びオレイン酸）、
ー短鎖及び分枝液体脂肪アルコール（例えば商品名Eutanol Gで市販されているオクチルドデカノール）、
ーエーテル（例えばジオクチルエーテル）、
ーパラフィン油及びイソパラフィン、
ー環状、アルキル又はフェニルシリコン油（例えばジメチコノール又はジメチコン）、
ー合成油（例えばイソヘキサデカン、ジオクチルシクロヘキサン、ペルヒドロスクアレン及びハロゲン化油）、
ーポリイソブテン及び水素化ポリブテン。

【0017】

また、疎水性液体成分又は疎水性液体成分混合物は親油性液体活性成分で完全又は部分的に置換してもよい。

【0018】

本発明のこの実施態様では、マトリックスは疎水性液体成分に加え、又は疎水性液体成分に代えて1種以上の親油性液体活性成分形態の親油性液体成分又は親油性液体成分混合物10～90重量%、好ましくは40～70重量%を含む。

【0019】

本発明は1種以上の特に親油性、疎水性又は親水性の活性物質を封入及び／又は送達するために特に用いるマイクロ粒子又はナノ粒子の製造方法にも関し、該方法は、少なくとも周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分を得られるマトリックスの融点よりも高い温度で少なくとも1種の疎水性及び／又は親油性液体成分に熱溶解することによりマトリックスを製造し、この液体又はほぼ液体形態の熱マトリックスを不混和性気体又は液体媒体に分散し、分散後又は分散中に得られたマトリックスを冷却し、マイクロ粒子又はナノ粒子形態に固化させるこ

とを特徴とする。

【0020】

得られるマトリックスの融点は25℃～85℃が有利であり、50℃～75℃が好ましい。

【0021】

このマトリックスは上記のような疎水性固体成分と疎水性液体成分の組成をもつと有利であり、前記疎水性液体成分を上述のように1種以上の親油性液体活性成分で部分的又は完全に置換してもよい。

【0022】

所望マイクロ粒子又はナノ粒子を獲得するためにこのマトリックスを分散する方法については、例えば乳化、噴霧又は滴下造粒等の当業者に公知の種々の技術を利用することができる。

【0023】

本発明の第1の実施態様によると、場合により液体又はほぼ液体状態のマトリックスに界面活性剤を添加し、場合により界面活性剤を含み且つ前記マトリックスとほぼ同一値の温度の不混和性液体媒体に分散した後、混合物を十分に冷却し、媒体に分散した疎水性マトリックスを固化させ、活性物質を封入することができる。

【0024】

この場合、脂質マトリックスに不混和性の媒体は、

—水、

—油に不混和性の液体（例えばグリセリン及びプロピレングリコール、又はジメチコーン油）、

—湿潤剤、防腐剤、低温保護剤、活性成分、pH調節剤等の水溶性添加剤を添加した水、

—界面を安定化する1種以上のイオン及び／又は非イオン性親水性ポリマー及び／又は増粘剤（例えばタンパク質、多糖（例えばキサンタン、カラギーナン、ガラクトマンナン、アルギン酸塩、変性アミドン等）、セルロース誘導体（メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等）、アクリルポリマー及びコポリマ

ー（例えば商品名Carbopol、Pemulen又はAcrysolで公知のもの）、ポリアクリルアミド又はポリビニルピロリドン、グアーガムもしくはヒドロキシエチルセルロースから誘導されるカチオンポリマー）を添加した水、ーシリカ、ケイ酸アルミニウム及びケイ酸マグネシウム（例えばVeegum）等のように分散性安定剤を添加した水から選択することができる。

【0025】

分散を実施するために使用する手段（プロペラ及び／又は剪断タービン攪拌下の乳化、音波処理、高圧下のホモジナイゼーション）に応じて同一組成のマトリックスから2種の封入及び送達形態が得られる。

【0026】

粒度500nm未満のナノ粒子を製造するためには、界面活性剤の存在が一般に必要であることが分かっている。この場合には、例えば雑誌“Cosmetics and Toiletries”に掲載された“Encyclopedia des Surfactants”，第2版，に記載されているような化粧品で広く使用されている非イオン及び／又はイオン性界面活性剤から選択し、天然起源の界面活性剤から選択すると好ましく、例えばリン脂質及び誘導体、アミノ酸誘導体（例えばアシルグルタミン酸塩）、スクロースエステル、アルキルグルコシド、エチルヒドロキシエチルメト硫酸ジステアロイル（商品名Dehy quart F35として公知）又は商品名Tegin Vで知られる植物起源の自己乳化性ベースが挙げられ、これらの界面活性剤はその物理化学的性質に応じてどちらかの相に加えることができる。界面活性剤は疎水性固体成分としてマトリックス中に存在する脂肪酸の鹸化の場合にはin situ形成することができる。

【0027】

本発明の第2の実施態様によると、固体マイクロ粒子形態で分散した微小液滴が自然固化により得られるように、液体又はほぼ液体状態の熱マトリックスを冷気体又は液体媒体に分散することができる。

【0028】

例えば、マトリックスを構成する熱脂質溶液を例えば冷気室で微小液滴形態に

分散すると、自然固化し、小粒度のマイクロ粒子を形成することができる。

【0029】

滴下造粒法として知られる方法は冷氣室もしくは冷水向流室又は不混和性冷液体中に自由落下後に熱脂質溶液滴を固化させる方法であるが、この方法によりほぼ粒度0.5～5mmのマイクロ粒子を得ることもできる。

【0030】

液体状態のマトリックスへの溶解又は分散によるそれらの形成時に前記マイクロ粒子又はナノ粒子に添加され、本発明の方法により得られる粒子に組込んで送達することができる疎水性活性成分の例としては、

- －酢酸トコフェロール、リノール酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール
- 、パルミチン酸レチノール又はプロピオン酸ビタミンA型の脂溶性ビタミン、
- －例えば生物、合成、植物（ダイズ、ヒマワリ、コムギ等）又は生物工学等の各種起源のセラミド、
- －ステロール、
- － α -ビサボロール、
- －フィトステロール、
- －レシチン、リン脂質、
- －脂溶性着色料及び顔料
- －太陽光線フィルター（例えばパラメトキシ桂皮酸ジエチルヘキシル）、
- －精油及び香料を挙げることができる。

【0031】

特に吸着形態で送達される固体親水性活性成分は例えば、

- －ジヒドロキシアセトン、
- －アスコルビン酸リン酸マグネシウム（ビタミンC）、
- －酵素、
- －タンパク質、タンパク質水解物及びアミノ酸誘導体、
- －多糖、
- －水溶性太陽光線フィルター
- －サリチル酸、

ービタミンC又はD誘導体から選択することができる。

【0032】

場合により封入又は送達すべき疎水性、親油性及び／又は親水性活性物質は、分散及び冷却前の液体状態のマトリックスに例えば分散又は溶解により添加することができる。

【0033】

二重活性成分送達システムを製造するためには、親油性活性成分を閉じ込める形成されたマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に、水相に存在する親水性活性物質を吸着させる段階を更に加えることができる。

【0034】

前記段階は、マトリックスと分散媒体の成分の種類と割合を選択すると共に前記分散媒体のpHを適当に調節することにより正又は負荷電マイクロ粒子又はナノ粒子をまず製造した後、逆電荷をもつか又はその構造中に局所逆電荷をもつ1種以上の活性成分により前記マイクロ粒子又はナノ粒子を錯化する2連続操作段階を本発明の製造方法に組込むと、容易に実施することができる。

【0035】

例えば、この吸着現象は正又は荷電マイクロ粒子又はナノ粒子を製造し、逆電荷をもつか又はその構造中に両電荷をもつ活性成分により錯化して強化することができる。

【0036】

実際に、使用する反応体の種類と割合及び媒体のpHを調節することにより、タンパク質、酵素、タンパク質水解物又はアミノ酸等の多数の親水性物質を負又は正荷電ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の表面に固定及び固定化することができ、例えばアスコルビン酸リン酸マグネシウムやスルホン酸基をもつ太陽光線フィルタ等のアニオン性活性成分を正荷電粒子に吸着させることが好ましい。錯化は形成された界面を破壊し、(適当な錯化剤により凝集したナノ粒子及び／又はマイクロ粒子から構成される)マイクロ粒子凝集物を生成する効果がある。

【0037】

この段階で更に、荷電親水性活性成分を逆電荷のマイクロ粒子又はナノ粒子にイ

オン錯化により吸着させることにより形成されたマイクロ粒子凝集物を分散媒体から分離した後、例えば凍結乾燥や流動層乾燥により前記マイクロ粒子凝集物を乾燥すると、二重活性能をもつ非水溶性の疎水性粉末が得られる。

【0038】

本発明の方法により得られた懸濁状態のマイクロ粒子又はナノ粒子を脱水し、最終粉末生成物を得ることもできる。

【0039】

本発明は特に上記製造方法により得られ、5mm～10nm、好ましくは50nm～3mmの粒度をもつマイクロ粒子又はナノ粒子にも関し、前記粒子は上記のような疎水性又は脂質マトリックスから形成されることを特徴とする。

【0040】

従って、上記製造方法は例えば、
ー疎水性活性成分を送達するナノ粒子及び／又はマイクロ粒子、
ー親水性活性成分、特に微結晶質固体親水性活性成分を送達するナノ粒子及び／又はマイクロ粒子、
ーマトリックス自体に含まれる疎水性活性成分と疎水性マトリックスに封入又はその表面に吸着された親水性活性成分（特に固体親水性活性成分）を送達するナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を製造することができる。

【0041】

これらのマイクロ粒子又はナノ粒子は特に脂溶性又は脂質分散性活性成分、脂溶性着色剤、分散形態の親水性活性成分、例えばクレー、クレー誘導体、シリカ又は油性懸濁液を安定化することが可能な他の任意類似成分等の安定剤により懸濁状態に維持された顔料、光沢剤又はタルク等の有機及び無機添加剤から構成される群から選択される物質を含むことができる。

【0042】

更に、上述のように、これらの粒子は液体状態のマトリックスへの溶解又は分散によるそれらの形成時に前記マイクロ粒子又はナノ粒子に添加され、上記群から選択される1種以上の疎水性活性成分を送達することや、吸着形態の親水性活性成分を送達することもできる。

【0043】

疎水性マトリックスは融点が高いため、得られる系は単純ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子であるか、種々の分子が表面に吸着したナノ粒子及び／又はマイクロ粒子であるか、凝集物形態の錯化ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子であるかを問わず、高い熱安定性を示し、従って、化粧品産業で広く実施されている安定性試験に合格することができる。

【0044】

本発明のマトリックスの範囲でマイクロ粒子又はナノ粒子を形成するためには化学反応、特に重合が全く不要であることに留意すべきである。使用するロウは前記マイクロ又はナノ粒子の構造及び安定化の役割を果たし、ロウ溶剤（液体油）は結晶化媒体として使用され、本発明の方法の範囲では全く化学変換されない。

【0045】

最後に、本発明は上記のようなマイクロ粒子及び／又はナノ粒子を活性成分又は活性成分キャリアーとして含むことを特徴とする皮膚及び／又は皮膚付属器ケア用化粧品及び／又は皮膚医薬組成物にも関する。

【0046】

本発明のマトリックスを用いて製造したこれらのナノ粒子及び／又はマイクロ粒子は一般に使用されている形態の各種皮膚及び皮膚付属器ケア用化粧品及び／又は皮膚医薬品に添加できるという利点がある。

【0047】

特に、水中油エマルション、水性ジェル及びローション、シャワージェル、バスフォーム、シャンプー等の型の皮膚及び皮膚付属器用起泡性洗剤、メーキャップ製品、ルースパウダー又はプレストパウダー、マスカラ、アイペンシル、毛髪パーマネント剤又はカラーリング剤の範囲で使用される。これらのナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の使用量はこれらのナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の活性成分濃度と最終製品に所望される活性成分濃度により異なり、化粧品及び／又は皮膚医薬組成物の0.1～20重量%、好ましくは0.5～10重量%とすることができる。

【0048】

以下、実施例により本発明の適用例を非限定的に例示する。

【0049】

実施例1

ナノ粒子又はマイクロ粒子製造用脂質マトリックス組成物。

【0050】

【表1】

化学名	商品名	重量%
ベヘニルアルコール	Lanette 22	30
硬化ヒマシ油	Cutina HR	10
ステアリン酸オクチル	Cetiol 868	60

以下の操作を順次実施することにより上記組成物を製造する。

3成分を90℃にし、均質脂質溶液を得る。

次に、溶液を冷却し、75℃の恒温浴に維持する。

固化した混合物の滴点をMettler PF5-PF53装置により測定すると、65.7℃である。

【0051】

実施例2

ナノ粒子又はマイクロ粒子製造用脂質マトリックスの組成物。

【0052】

【表2】

化学名	商品名	重量
カルナウバロウ	/	20.00g
トリステアリン	Dynasan 118	70.00g
硬化ヤシ油脂肪酸グリセリド	Witepsol E85	10.00g
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	Miglyol 812	100.00g

以下の操作を順次実施することにより上記組成物を製造する。

前者3成分を90℃にし、均質脂質溶液を得る。カプリル酸/カプリン酸トリ

グリセリドを45℃に加温した後、攪拌下に第1相に加える。

固化した混合物の滴点をMettler PF5-PF53装置により測定すると、65.7℃である。

【0053】

実施例3

250ミクロンマイクロ粒子の製造。

【0054】

【表3】

A	実施例2の脂質マトリックス	200.00g
B	等張水	998.00g
	グアーヒドロキシプロピルトリモニウム(Jaguar C13S)	2.00g
	防腐剤	適量

製造手順：

800rpmでプロペラ攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散した後、分散液を攪拌下に氷水浴で冷却し、マイクロ粒子を固化させる。

マイクロ粒子を篩分回収し、等張水で濯ぐ。

マイクロ粒子を乾燥すると、エマルションやヒドロジェル等の各種化粧品製剤に添加することができる。

【0055】

実施例4

40ミクロンマイクロ粒子の製造。

【0056】

【表4】

A	実施例1の脂質マトリックス	400.00g
B	等張水	1976.0g
	カルボマー	4.0g
C	正規NaOH	20.0g

製造手順：

恒温浴付き5リットル容Pyrexビーカーで5分間2500rpmでPolytron型タービン攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。

次に、分散液を攪拌下に氷水浴で冷却し、C相を40℃で加えた後、周囲温度まで冷却する。

マイクロ粒子をその製造媒体に懸濁状態に維持すると、化粧品エマルション及びヒドロジェルに添加することができる。

【0057】

実施例5

非イオン性ナノ粒子の製造。

【0058】

【表5】

A	実施例1の脂質マトリックス Sisterna SP 10C(スクロースエステル)	15.00% 0.95%
B	等張水 Sisterna SP 70C(スクロースエステル) 防腐剤	100%の残余 3.25% 適量

製造手順：

2500rpmでPolytron型タービン攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。

得られたエマルションを800バール加圧下にホモジナイズする操作を連続3回繰り返す。

得られた懸濁液を温和な攪拌下に冷却する。

ナノ粒子の平均粒度を光子相関スペクトロスコピーにより測定すると、108nmである。

【0059】

実施例6

植物起源原料をベースとする200ミクロンマイクロ粒子の製造。

【0060】

【表6】

A	カルナウバロウ	18.00g
	カンデリラロウ	50.00g
	Sphingoceryl Veg(登録商標)	130.00g
	酸化クロム無水物	2.00g
B	等張水	998.00g
	グアーヒドロキシプロピルトリモニウム(Jaguar C13S)	2.00g
	防腐剤	適量

製造手順：

ロウを90℃で溶融させ、酸化クロムを40℃のSphingoceryl VEGに分散した後、分散液をロウ溶融液に加える。A相を75℃に維持した後、800rpmでプロペラ攪拌下に75℃のB相に分散する。得られた懸濁液を周囲温度まで攪拌下に冷却する。篩分後に分離された緑色マイクロ粒子はヒドロジェル又はO/Wエマルジョンに添加できる。

【0061】

実施例7

500ミクロンエクスフォリアントマイクロ粒子の製造。

【0062】

【表7】

A	ベヘニルアルコール	92.00g
	硬化ヒマシ油	8.00g
	イソノナン酸ステアリル	20.00g
	ニコチン酸トコフェロール	80.00g
B	等張水	997.00g
	カルボマー	0.50g
	正規NaOH	2.50g
	防腐剤	適量

400rpmでプロペラ攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。

分散液を周囲温度まで冷却し、篩分によりマイクロ粒子を分離すると、塗布時にスリミング活性成分を放出するエクスフォリアントマッサージジェルに添加できる。

【0063】

実施例8

ビタミンEリッチ40ミクロンミクロ粒子の製造。

【0064】

【表8】

A	ペヘニルアルコール	65.00g
	硬化ヒマシ油	30.00g
	酢酸トコフェロール	100.00g
B	等張水	988.00g
	カルボマー	2.00g
	正規NaOH	10.00g
	防腐剤	適量

2500rpmでPolytron型タービン攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。

分散液を周囲温度まで冷却する。ミクロ粒子を製造媒体に懸濁状態に維持する。

【0065】

実施例9

ビタミンEリッチナノ粒子の製造。

【0066】

【表9】

A	ペヘニルアルコール(Lanette 22)	6.50%
	硬化ヒマシ油(Cutina HR)	1.50%
	酢酸トコフェロール	10.00%
B	等張水	100%の残余
	25 OE ダイズステロール (Generol E25)	4.00%
	防腐剤	適量

製造手順：

2500rpmでPolytron型タービン攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。得られたエマルジョンを75℃で800バール加圧下にホモ

ジナイズする操作を2回繰り返す。得られた懸濁液を温和な攪拌下に冷却する。

ナノ粒子の平均粒度を光子相関スペクトロスコピーにより測定すると、110 nmである。

【0067】

実施例10

光保護剤リッチ150ミクロンマイクロ粒子の製造。

【0068】

【表10】

A	カルナウバロウ	17.00g
	カンデリラロウ	27.00g
	ベヘニルアルコール	20.00g
	ゴマ油	10.00g
	疎水性二酸化チタン	20.00g
	Parsol MCX	80.00g
	Parsol 1789	20.00g
B	等張水	998.00g
	グアーヒドロキシプロピルトリモニウム(Jaguar C13S)	2.00g
	防腐剤	適量

製造手順：

A相を75℃で溶融させ、二酸化チタンをタービン攪拌下に分散する。900 rpmでプロペラ攪拌下にA相を75℃のB相に分散する。分散液を周囲温度まで冷却する。篩分によりマイクロ粒子を分離すると、日焼け止めヒドロジェル及び／又はエマルジョンに添加できる。

【0069】

実施例11

正荷電ナノ粒子の製造。

【0070】

【表11】

A	Dehyquart F75	2.50%
	Lanette 22	2.00%
	Cutina HR	0.30%
	ホホバ油	4.50%
	シアバター	0.70%
B	等張水 防腐剤	100%の残余 適量

製造手順：

2500rpmでPolytron型タービン攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。得られたエマルションを800バール加圧下にホモジナイズする操作を3回繰り返す。得られた懸濁液を温和な攪拌下に冷却する。

ナノ粒子の平均粒度を光子相関スペクトロスコピーにより測定すると、174nmである。

【0071】

実施例12

ナノ粒子の錯化。

【0072】

【表12】

A	実施例11のカチオン性ナノ粒子	30.00%
	等張水	40.00%
B	コムギタンパク水解物(Vegeles(登録商標)WP)	5.00%
	等張水	25.00%

製造手順：

A相とB相を周囲温度で温和な攪拌下に混合する。

形成されたマイクロ粒子凝集物を濾過により分離するか、又は得られた分散液を粉碎乾燥方法により乾燥すると、タンパク質誘導体により錯化された脂質マイクロ粒子が得られる。

こうして得られたマイクロ粒子はヘアケア製品（モイスチャライザー、バイオコンディショナー）に添加できる。

【0073】

実施例13

最終製品形態の1.5ミクロンマイクロ粒子の製造。

【0074】

【表13】

A	実施例1の脂質マトリックス	10.00%
B	等張水	100%の残余
	カルボマー	0.40%
	Vegeseryl HGP(ダイズタンパク質)	15.00%
	防腐剤	適量
C	正規NaOH	2.00%

製造手順：

2500rpmでPolytron型タービン攪拌下に75℃のA相を75℃のB相に分散する。

得られた分散液を75℃で500パール加圧下にホモジナイズした後、温和な攪拌下に冷却し、40℃でC相を加える。

分散液を周囲温度まで冷却すると、塗布時にダイズタンパク質とそのマトリックスを放出する漿液形態になる。

皮膚は知覚できない耐水性脂肪膜で覆われる。

【0075】

実施例14

ビタミンEリッチナノ粒子を含むクリーム形態のフェイスクア化粧品。

【0076】

【表14】

A	パルミチン酸ソルピタン	3.50%
	ステアリン酸グリセロール	1.50%
	セチルアルコール	2.50%
	イソノナン酸ステアリル	7.00%
	パラフィン油	3.00%
	オクチルドデカノール	5.50%
	ジメチコーン	2.00%
	防腐剤	0.30%
B	水	64.10%
	防腐剤	0.40%
	グリセリン	4.00%
	ステアリル硫酸ナトリウム	1.20%
C	実施例9のナノ粒子	5%

上記フェイスクリーム製造手順は、AフラクションとBフラクションを別々に75℃に加熱し、タービン攪拌下にAフラクションをBフラクションに加えた後、A及びB混合物を40℃まで冷却し、Cフラクションを加えた後、全体を周囲温度まで冷却する。

【0077】

実施例15

塗布時にスリミング活性成分を放出するエクスフォリアントマイクロ粒子をベースとするマッサージジェル形態の化粧品。

【0078】

【表15】

A	ジメチコーン及びシクロメチコーン及びジメチコノール (Abil OSW 12)	5.00%
B	水	84.90%
	防腐剤	0.40%
	グリセリン	4.00%
	キサンタンガム	0.20%
	Sepigel 305	2.50%
C	実施例7のマイクロ粒子	3%

上記マッサージジェルの製造手順は、タービン攪拌下にAフラクションをBフラクションに分散し、Cフラクションを温和な攪拌下に加える。

【0079】

当然のことながら、本発明は上記実施態様に限定されない。本発明の保護範囲内で特に各種成分の組成の変更や、等価技術の代替が可能である。

【手続補正審】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年4月14日(2000. 4. 14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミクロ粒子又はナノ粒子の形成用マトリックスであって、周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分と、40～70重量%の割合で1種以上の親油性液体活性成分として存在する少なくとも1種の疎水性及び／又は親油性液体成分又は液体成分混合物から構成され、前記固体成分を前記液体成分に溶解熱混合し、前記マトリックスが25℃～85℃の融点をもつことを特徴とする前記マトリックス。

【請求項2】 得られるマトリックスの融点が50℃～75℃となるように、固体成分又は固体成分混合物と、場合により液体成分又は液体成分混合物と、場合によりそれらの割合を選択することを特徴とする請求項1に記載のマトリックス。

【請求項3】 疎水性固体成分又は疎水性固体成分混合物がマトリックスの30～60重量%を構成し、好ましくは25℃～150℃の融点をもつ型の化粧品組成物で使用される固体脂肪成分、ロウ及び疎水性ポリマーから構成される群から選択されることを特徴とする請求項1又は2に記載のマトリックス。

【請求項4】 疎水性液体成分又は疎水性液体成分混合物がマトリックスの組成に含まれる疎水性固体成分の特に高温の溶媒、特に化粧品組成物で使用される液体油から選択されることを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載のマトリックス。

【請求項5】 1種以上の特に親油性、疎水性又は親水性の活性物質を封入及び／又は送達するために特に用いるミクロ粒子又はナノ粒子の製造方法であって、

一少なくとも周囲温度で固体である少なくとも1種の疎水性成分を得られるマトリックスの融点よりも高い温度で前記マトリックスの40～70重量%の割合で存在し且つマトリックスの組成に含まれる疎水性固体成分の特に高温の溶媒、特に化粧品組成物で使用される液体油及び脂溶性液体活性成分から選択される少なくとも1種の疎水性及び／又は親油性液体成分又は液体成分混合物に熱溶解することによりマトリックスを製造し、

一固体マイクロ粒子又はナノ粒子形態で分散した微小液滴が自然固化により得られるように、液体又はほぼ液体形態のこの熱マトリックスを不混和性冷気体又は液体媒体に分散することを特徴とする前記方法。

【請求項6】 得られるマトリックスの融点が25℃～85℃、好ましくは50℃～75℃であることを特徴とする請求項5に記載の方法。

【請求項7】 疎水性固体成分又は疎水性固体成分混合物がマトリックスの30～60重量%を構成し、好ましくは25℃～150℃の融点をもつ型の化粧品組成物で使用される固体脂肪成分、ロウ及び疎水性ポリマーから構成される群から選択されることを特徴とする請求項5又は6に記載の方法。

【請求項8】 場合により封入又は送達すべき疎水性、親油性及び／又は親水性活性物質を、分散及び冷却前の液体状態のマトリックスに例えば分散又は溶解により添加することを特徴とする請求項5から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】 親油性活性成分を閉じ込める形成されたマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に、水相に存在する親水性活性物質を吸着させることを特徴とする請求項5から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】 マトリックスと分散媒体の種類と割合を選択すると共に前記分散媒体のpHを適当に調節することにより正又は負荷電マイクロ粒子又はナノ粒子を製造した後、逆電荷をもつか又はその構造中に局所逆電荷をもつ1種以上の活性成分により前記マイクロ粒子又はナノ粒子を錯化することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項11】 荷電親水性活性成分を逆電荷のマイクロ粒子又はナノ粒子にイオン錯化により吸着させることにより形成されたマイクロ粒子凝集物を分散媒体

から分離した後、例えば凍結乾燥又は流動層乾燥により前記マイクロ粒子凝集物を乾燥することを特徴とする請求項10に記載の方法。

【請求項12】 懸濁状態のマイクロ粒子又はナノ粒子を脱水し、最終粉末生成物を得ることを特徴とする請求項5から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】 特に請求項5から12のいずれか一項に記載の製造方法により得られ、5mm～10nmの粒度をもつマイクロ粒子又はナノ粒子であって、請求項1から4のいずれか一項に記載の脂質マトリックスから形成されることを特徴とする前記マイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項14】 脂溶性又は脂質分散性活性成分、脂溶性着色剤、分散形態の親水性活性成分、例えばクレー、クレー誘導体、シリカ又は油性懸濁液を安定化することが可能な他の任意類似成分等の安定剤により懸濁状態に維持された顔料、光沢剤又はタルク等の有機及び無機添加剤から構成される群から選択される物質を含むことを特徴とする請求項13に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項15】 液体状態のマトリックスへの溶解又は分散によるそれらの形成時に前記マイクロ粒子又はナノ粒子に添加され、

—酢酸トコフェロール、リノール酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、

—パルミチン酸レチノール又はプロピオン酸ビタミンA型の脂溶性ビタミン、

—生物、生物学、植物又は合成起源のセラミド、

—ステロール、

— α -ビサボロール、

—フィトステロール、

—レシチン、リン脂質、

—脂溶性着色料及び顔料

—例えばパラメトキシ桂皮酸ジエチルヘキシル等の太陽光線フィルター、

—精油及び香料

から構成される群から選択される1種以上の疎水性活性成分を送達することを特徴とする請求項13又は14に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項16】 ジヒドロキシアセトン、サリチル酸、酵素、タンパク質及びアミノ酸誘導体、水溶性太陽光線フィルター並びにビタミンC又はD誘導体が

ら構成される群から選択される吸着形態の親水性活性成分を送達することを特徴とする請求項13から15のいずれか一項に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子。

【請求項17】 請求項13から16のいずれか一項に記載のマイクロ粒子及び／又はナノ粒子を活性成分又は活性成分キャリアーとして含むことを特徴とする皮膚及び／又は皮膚付属器ケア用化粧品及び／又は皮膚医薬組成物。

【請求項18】 ミクロ粒子及び／又はナノ粒子が組成物中に組成物の0.1～20重量%、好ましくは0.5～10重量%の割合で存在することを特徴とする請求項17に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national Application No.
PCT/FR 99/00385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01J13/02 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 143 608 A (ALLIED COLLOIDS LTD) 5 June 1985 see claims 1-14	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1999

Date of mailing of the international search report

14/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx: 31 451 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fouquier, J-P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. no. Application No
PCT/FR 99/00385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 143608 A	05-06-1985	AU 584595 B	01-06-1989
		AU 3674784 A	13-06-1985
		AU 582131 B	16-03-1989
		AU 3678284 A	13-06-1985
		CA 1245105 A	22-11-1988
		DE 3485826 A	27-08-1992
		EP 0163698 A	11-12-1985
		EP 0162910 A	04-12-1985
		JP 60132642 A	15-07-1985
		NO 175687 B	08-08-1994
		WO 8502408 A	06-06-1985
		WO 8502443 A	06-06-1985
		US 5073276 A	17-12-1991
		US 4656205 A	07-04-1987
		US 4660645 A	28-04-1987

フロントページの続き

(51) Int. Cl.?	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 6 1 K 7/02		A 6 1 K 7/02	4 G 0 7 5
7/42		7/42	
7/46		7/46	A
9/50		9/50	
9/51		9/51	
31/07		31/07	
31/353		31/353	
31/575		31/575	
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
B 0 1 J 13/00		B 0 1 J 13/00	Z
F ターム (参考)	4C076 AA29 AA61 AA65 BB31 CC18 DD34 DD37 DD39 DD41 DD45 DD46 EE27 EE53 GG21 4C083 AC072 AC122 AC352 AC422 AC442 AC782 AD092 AD152 AD172 AD352 AD662 CC05 CC24 DD31 DD41 FF04 4C086 BA09 DA10 MA02 MA05 MA37 MA38 MA63 NA10 ZA89 4C206 CA09 DB03 DB51 MA02 MA05 MA57 MA58 NA10 4G065 AA01 AB03X AB03Y AB32X BA15 BB01 BB02 CA20 CA21 DA02 EA01 EA05 EA06 FA01 FA02 4G075 AA27 BB01 BB02 BB03 BB05 BB08 CA02		